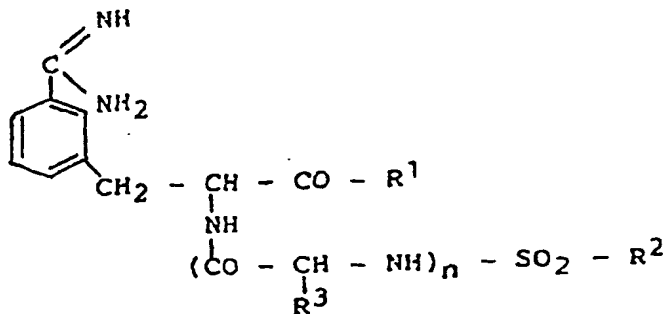




**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation 6 : <b>C07C 311/19, C07D 295/20, 211/60, 211/62, 211/16, 409/12, 295/18, A61K 31/445, 31/50</b></p>	<b>A1</b>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/17158</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>30. März 2000 (30.03.00)</b></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/CH98/00402</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>18. September 1998 (18.09.98)</b></p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>PENTAPHARM AG [CH/CH]; Engelgasse 109, CH-4052 Basel (CH).</b></p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>WIKSTRÖM, Peter [SE/CH]; Obere Egg 3, CH-5073 Gipf-Oberfrick (CH). VIEWEG, Helmut [DE/DE]; In den Grundmatten 36, D-79618 Rheinfelden (DE).</b></p> <p>(74) Anwalt: <b>BRAUN, André; Braun &amp; Partner, Reussstrasse 22, CH-4054 Basel (CH).</b></p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</b></p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>

(54) Title: **UROKINASE INHIBITORS**  
(54) Bezeichnung: **UROKINASE-INHIBITOREN**



(57) Abstract

The N- $\alpha$ -triisopropylphenylsulfonyl-protected 3-amidinophenylalanine derivatives of formula (I) represent a group of novel urokinase inhibitors which have a high affinity and which can be used for combating tumors and in diagnosis.

(57) Zusammenfassung

Die N- $\alpha$ -Triisopropylphenylsulfonyl-geschützten 3-Amidinophenylalaninderivate der Formel (I) stellen eine Gruppe neuer Urokinaseinhibitoren mit hoher Affinität dar, welche bei der Tumorbekämpfung und in der Diagnostik eingesetzt werden können.

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Urokinase-Inhibitoren

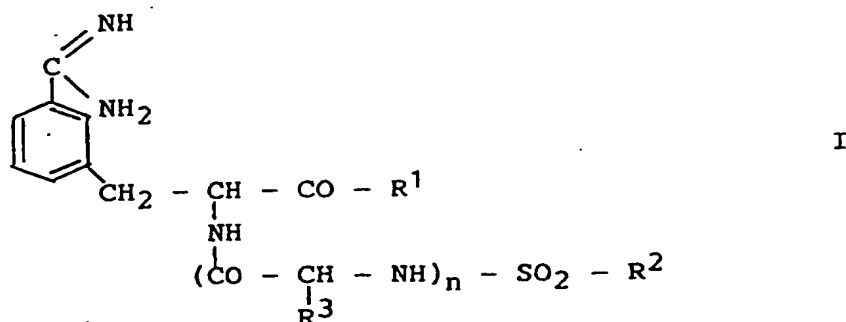
Bei der Ausbreitung und Metastasierung solider Tumoren spielen proteolytische Prozesse eine entscheidende Rolle. Zum Auf- und Abbau der Strukturen ihrer unmittelbaren Umgebung verfügen sie neben prokoagulatorischen Substanzen über Enzyme des Fibrinolyse-Systems. Obwohl die (patho)biochemischen Zusammenhänge noch nicht endgültig geklärt sind, kommen dem Plasminogenaktivator Urokinase und dem Urokinase-Rezeptor offenbar eine zentrale Bedeutung zu. Die Entwicklung von Hemmstoffen der Urokinase kann deshalb in erster Linie für die weitere Aufklärung der Rolle von Urokinase und dem Urokinase-Rezeptor bei verschiedenen Krankheiten, speziell bei der Tumorausbreitung und Metastasierung, von grossem Nutzen sein. Daneben stellen Urokinase-Inhibitoren potentielle Arzneimittel zur Beeinflussung der Tumor-Invasion dar.

Urokinase ist ein proteolytisches Enzym und gehört zur Gruppe der Trypsin-ähnlichen Enzyme, die in Proteinen und Peptiden die Bindungen der basischen Aminosäuren Arginin und Lysin spalten. Die meisten der heute bekannten Hemmstoffe besitzen deshalb eine stark basische Gruppe, z.B. eine Amidino-Funktion. Erste im mikromolaren Bereich wirksame Hemmstoffe der Urokinase wurden unter Bis-Benzamidinen und unter Verbindungen, die sich vom Naphthamidin ableiten, gefunden (J. Stürzebecher und F. Markwardt, Pharmazie 33, 599-602, 1978). Später wurden Verbindungen mit einer Guanidino-Funktion wie Amiloride (J.-D. Vassalli und D. Belin, FEBS Lett. 214, 187-191, 1987) und Phenylguanidine (H. Yang et al., J. Med. Chem. 33, 2956-2961, 1990) beschrieben, die Urokinase ebenfalls mit mikromolaren  $K_i$ -Werten hemmen. Als sehr wirksame Inhibitoren ( $K_i$  bei  $0,2 \mu\text{mol/l}$ ) wurden Benzothiophen-2-carboxamide beschrieben (M. J. Towle et al., Cancer Res. 53, 2553-2559, 1993).

- 2 -

$N\alpha$ -Arylsulfonylierte und  $N\alpha$ -arylsulfonyl-aminoacylierte Derivate des 3-Amidinophenylalanins sind als selektive Hemmstoffe des Thrombins (F. Markwardt et al., Thromb. Res. 17, 425-431, 1980) bzw. von Gerinnungsfaktor Xa (J. Stürzebecher et al., Thromb. Res. 54, 245-252, 1989) bekannt. Wir haben bei der Variation des  $N\alpha$ -Substituenten überraschenderweise gefunden, dass die Einführung eines Triisopropylphenylsulfonyl-Restes die Affinität zu Urokinase ganz entscheidend erhöht. Deshalb stellen  $N\alpha$ -triisopropylphenylsulfonyl-geschützte 3-Amidinophenylalaninderivate eine neue Gruppe von Urokinase-Hemmstoffen dar.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Urokinase-Inhibitoren der allgemeinen Formel I,



die als Racemate sowie als L- bzw. D-konfigurierte Verbindungen vorliegen und in denen

$\text{R}^1$  (a) OH, O-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , O-Cycloalkyl,  $\text{C}_5$ - $\text{C}_8$ , O-Aralkyl, Benzyl oder Phenylethyl, ist,

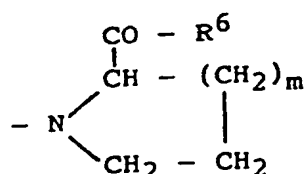
(b) eine Gruppe der Formel  $\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}^5 \end{array}$  darstellt, in welcher

$\text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^4 = \text{H}$  und  $\text{R}^5 =$  verzweigt oder unverzweigt Alkyl  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , (un)substituiert Aralkyl, Benzyl

- 3 -

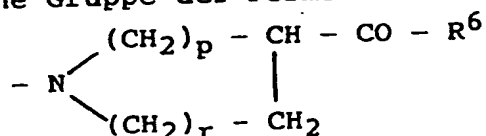
oder Phenylethyl, sowie Cycloalkylalkyl C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> gleich oder ungleich und unverzweigt oder verzweigt Alkyl C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sowie R<sup>4</sup> = H und R<sup>5</sup> = -NH<sub>2</sub> oder substituiert -NH<sub>2</sub>, insbesondere Aryl oder Heteroaryl ist,

(c) eine Gruppe der Formel



darstellt, in welcher m die Zahl 1 oder 2 bezeichnet, und in welcher eine der Methylengruppen gegebenenfalls mit einem Hydroxyl-, Carboxyl-, niederen Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, oder Aralkylrest, Benzyl oder Phenylethyl, substituiert ist, wobei die Gruppe (c) racemisch oder D- bzw. L-konfiguriert ist, und R<sup>6</sup> die Bedeutung von R<sup>1</sup> in den Ziffern (a), (b) und (f) aufweist,

(d) eine Gruppe der Formel



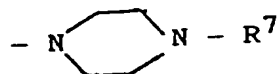
darstellt, in welcher p = r = 1, p = 1 und r = 2 oder p = 2 und r = 1 sind und in welcher eine der Methylengruppen gegebenenfalls mit einem Hydroxyl-, Carboxyl-, niederen Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, oder Aralkylrest, Benzyl oder Phenylethyl, substituiert ist, und R<sup>6</sup> die Bedeutung von R<sup>1</sup> in Ziffer (a), (b) und (f) aufweist,

(e) eine Piperidylgruppe darstellt, die gegebenenfalls in

- 4 -

einer der Stellungen 2, 3 und 4 mit einem niederen Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, oder Hydroxylrest substituiert ist, wobei gegebenenfalls an die heterocycloaliphatischen Ringe der Formeln (c), (d), (e) ein weiterer aromatischer oder cycloaliphatischer Ring, vorzugsweise Phenyl oder Cyclohexyl, in 2,3 oder 3,4 Stellung, bezogen auf das Heteroatom, ankondensiert ist,

(f) eine Gruppe der Formel



darstellt, in welcher R<sup>7</sup> einen Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, oder (un)substituierten Arylrest, wie z.B. Phenyl, p-Halogenphenyl, Naphthyl, bedeutet, ein Alkoxy-, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (un)substituiert Phenoxy- bzw. Benzyloxy-carbonylrest ist,

(g) einen Acylrest der Formel -COX darstellt, wobei X = H, unverzweigt oder verzweigt, ggf. substituiert Alkyl, vorzugsweise niedrig Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, insbesondere Methyl, (un)substituiert Aryl oder Heteroaryl, wie z.B. Phenyl, p-Halogenphenyl, Thienyl oder (un)substituiert Cycloalkyl, vorzugsweise C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, bedeutet,

(h) einen Aralkylrest, Benzyl oder Phenylethyl, darstellt, in dem der aromatische Rest mit beispielsweise einem Halogenatom, einer Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, Hydroxy- oder Nitrogruppe substituiert ist,

(i) einen Carbonsäureamidrest der Formel -CONR'R'', Thiocarbonsäureamidrest -CSNR'R'' oder einen Essigsäureamidrest -CH<sub>2</sub>-CONR'R'' darstellt, wobei R' = R'' =

- 5 -

H;  $R' = R''$  gleich oder ungleich Alkyl,  $C_1-C_4$ ;  $R' = H$ ,  $R'' = \text{Alkyl}$ ,  $C_1-C_4$ ;  $R' = H$ ,  $R'' = \text{Aryl}$ , Phenyl, ist oder  $R'$  und  $R''$  mit dem Stickstoffatom einen heterocycloaliphatischen Ring mit 5-7 Ringgliedern, der ein weiteres Heteroatom N, O, S tragen kann, bildet,

- (j) einen  $\text{SO}_2\text{-Y}$ -Rest darstellt, in dem Y (un)substituiert Alkyl, vorzugsweise Methyl, Trifluormethyl, Tri-chlormethyl, (un)substituiert Aryl oder Heteroaryl, wie z.B. Phenyl, 4-Methyl-phenyl, 2,4,6-Trimethyl- bzw. -Triisopropyl-phenyl, 4-Methoxy-2,3,6-trime-thyl-phenyl, 2,2-Dimethyl-6-methoxy- bzw. 2,2,5,7,8-Pentamethyl-chromanyl, Anthrachinonyl, Naphthyl oder Chinolyl bzw. O-Aryl, vorzugsweise Phenyl, oder  $-\text{NR}'\text{R}''$ , wobei  $R'$  und  $R'' = H$  gleich oder ungleich niedrig Alkyl  $C_1-C_3$  ist, bedeutet,
- (k) einen cycloaliphatischen Ring mit 5 bis 8 C-Atomen darstellt, der ggf. mit einer Hydroxyl- oder Oxo-gruppe substituiert ist,
- (l) einen (un)substituierten Heteroarylrest, wie z.B. Pyridyl oder Pyrimidyl, bzw. einen heterocycloalipha-tischen Rest, beispielsweise N-Methylpiperidyl dar-stellt,
- (m) einen funktionalisierten Alkylrest der Formel  $-(\text{CH}_2)_n\text{-X}$  darstellt, wobei die Alkylkette unverzweigt oder verzweigt ist,  $n = 1$  bis 8 bedeutet und der funktionelle Rest X

eine Hydroxylgruppe darstellt, deren H-Atom gegebenenfalls durch eine Alkyl-,  $C_1-C_4$ , Aralkyl-, Benzyl oder Phenylethyl, Aryl-, Phenyl, Hydroxy-

- 6 -

alkyl-,  $C_1-C_4$ , oder Acylgruppe, CO-Alk,  $C_1-C_6$ , substituiert ist, ein Halogenatom bedeutet, eine tertiäre Aminogruppe der Formel  $-N(Alk)_2$  darstellt, wobei die Alkylgruppen 1 bis 3 C-Atome sowie die gleiche Bedeutung besitzen und das Stickstoffatom gegebenenfalls ausserdem einem heterocycloaliphatischen Ring mit 5-7 Ringgliedern, der ein weiteres Heteroatom N, O, S tragen kann, angehört,

$R^2$  verzweigt oder unverzweigt Alkyl ( $C_1-C_{16}$ ) ist, oder einen (un)substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, wie beispielsweise Phenyl, 4-Methyl-phenyl, 2,4,6-Trimethyl- bzw. 2,4,6-Triisopropyl-phenyl, 4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl, 2,2-Dimethyl-6-methoxy- bzw. 2,2,5,7,8-Pentamethyl-chromanyl, Anthrachinonyl, 1- bzw. 2-Naphthyl, 5-(Dimethylamino)-naphthyl, Chinolyl- bzw. Isochinolyl, oder einen Campherrest darstellt,

$R^3 = H$  oder verzweigt bzw. unverzweigt Alkyl ( $C_1-C_4$ ) ist,  $n = 0$  oder 1 bedeutet.

Die Verbindungen liegen in der Regel als Salze mit Mineralsäuren, bevorzugt als Hydrochloride, oder als Salze mit geeigneten organischen Säuren vor.

Von den in den allgemeinen Ansprüchen definierten Verbindungen sind solche, bei denen  $R^1$  einer Gruppe der Formeln (b), (d) und (f) entspricht,  $R^2$  einen 2,4,6-Triisopropylphenyl-Rest darstellt und  $n = 0$  ist, von besonderer Bedeutung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in prinzipiell bekannter Weise, wie nachfolgend beschrieben, hergestellt werden.

(L)-, (D)- oder (D,L)-3-Cyanphenylalanin-methylesterhydrochlorid wird mit einem entsprechenden Sulfochlorid oder einer sulfonylierten Aminosäure bzw. deren Halogenid in



Gegenwart einer Base zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I mit Cyanfunktion, in der  $R^1 = -OCH_3$  ist und  $R^2$  sowie  $R^3$  und  $n$  den in den allgemeinen Ansprüchen definierten Bedeutungen entspricht, umgesetzt. Durch milde saure oder alkalische Hydrolyse sind daraus die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Carbonsäurestruktur ( $R^1 = -OH$ ) erhältlich, deren Veresterung mit einem entsprechenden Alkohol unter säurekatalytischen Bedingungen zu Verbindungen der allgemeinen Formel I führt, wobei  $R^1 = (a)$  bedeutet. Nach einem in der Peptidchemie üblichen Verfahren, z.B. DCC-Verfahren in Gegenwart von HOBT, sind durch Umsetzung der Carbonsäuren der allgemeinen Formel I ( $R^1 = -OH$ ) mit einem Nucleophil der Strukturen (b), (e) und (f) die Verbindungen mit entsprechendem  $R^1$  der allgemeinen Formel I darstellbar. Für die Synthese von Verbindungen mit  $R^1 = (c)$  und (d) werden zunächst die Carbonsäuren der allgemeinen Formel I mit  $R^1 = OH$  mit cycloaliphatischen Aminosäureestern der Strukturen (c) und (d), wobei  $R^6$  vorzugsweise  $-OCH_3$  bzw.  $-OC_2H_5$  bedeutet, umgesetzt, die erhaltenen Carbonsäureester unter milden sauren oder alkalischen Bedingungen zu den entsprechenden Carbonsäuren hydrolysiert, die nachfolgend in bereits beschriebener Weise verestert oder mit Nucleophilen der Struktur (b), (e) und (f) umgesetzt werden können, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel I mit  $R^1 = (c)$  sowie (d) und  $R^6 = (a)$ , (b), (e) und (f) erhalten werden.

Die Zielverbindungen der allgemeinen Formel I mit Amidinstruktur sind aus den Cyanverbindungen in bekannter Weise erhältlich, wobei in der Regel durch Addition von  $H_2S$  an die Cyangruppe zunächst die Thioamide erhalten werden, die durch S-Methylierung mit Methyljodid in die Thioimidoester und anschliessend durch Behandlung mit Ammoniumacetat in alkoholischer Lösung in die Amidinoverbindungen übergeführt werden. Ausserdem können gegebenenfalls aus den Cyanverbindungen mit Methanol oder Ethanol in Gegenwart von HCl-Gas und in bestimmten Fällen eines inerten Lösungsmittels die entsprechenden Imidoesterhydrochloride dargestellt

- 8 -

werden, deren Umsetzung in alkoholischer Ammoniaklösung zu den Amidinoverbindungen führt.

Die erfindungsgemässen Urokinaseinhibitoren können gegebenenfalls zusammen mit mindestens einem geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoff zur Herstellung von oral, subkutan oder intravenös verabreichbaren Arzneimitteln zur Tumorbekämpfung oder in der Diagnostik verwendet werden.

Die Arzneimittel zur Tumorbekämpfung bei Menschen und Tieren können oral, subkutan oder intravenös, z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Pellets, Suppositorien, Lösungen oder transdermalen Systemen, wie Pflaster, verabreicht werden.

Die Erfindung soll nachfolgend an zwei Beispielen näher erläutert werden.

### Beispiel 1

N- $\alpha$ -2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl-(L)-3-amidino-phenylalanin-4-ethoxycarbonyl-piperazid-hydrochlorid

1.1. N- $\alpha$ -2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl-(L)-3-cyan-phenylalanin-methylester

5 g (L)-3-Cyanphenylalanin-methylester-hydrochlorid wurden in 100 ml Dioxan suspendiert, 4.45 ml NMM zugefügt und 30 min gerührt. Nach Zugabe von 5.97 g 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfochlorid in fester Form wurde 3 Tage gerührt, danach ausgefallenes NMM·HCl abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt über KG 60 (Chloroform) gereinigt. Ausbeute: 8.34 g Sirup (90%).

1.2. N- $\alpha$ -2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl-(L)-3-cyan-phenylalanin

8.34 g der Verbindung 1.1 wurden in einer Mischung aus je 50 ml Essigsäure und 1 N Salzsäure 8 Std. unter Rückfluss erhitzt, nach dem Erkalten 2X mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten Ethylacetatlösungen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Nach Reinigung über KG 60 (Chloroform) wurden 5.8 g eines festen Produktes erhalten (72%).

1.3. N- $\alpha$ -2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl-(L)-3-cyan-phenylalanin-4-ethoxycarbonyl-piperazid

5.7 g der Verbindung 1.2 wurden in 100 ml THF gelöst, auf 0°C abgekühlt, 2.22 g HOBt, 2.82 g DCC zugefügt und 30 min gerührt. Nach Zugabe von 3.94 g 1-Ethoxycarbonyl-piperazin in 30 ml THF wurde über Nacht gerührt, danach ausgefallenes DCU abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt über KG 60 (Chloroform) gereinigt. Ausbeute: 7.1 g eines amorphen Pulvers (96%).

1.4. N- $\alpha$ -2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl-(L)-3-amidino-phenylalanin-4-ethoxycarbonyl-piperazid-hydrochlorid

7.1 g der Verbindung 1.3 wurden in 30 ml Pyridin gelöst, 30 Tropfen TEA zugefügt, 10 min ein kräftiger Schwefelwasserstoffstrom eingeleitet und 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschliessend wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Ethylacetat gelöst, die organische Phase mit 1 N Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. 7.2 g des auf diese Weise erhaltenen Thioamids wurden in 250 ml Aceton gelöst, die Lösung mit 17 g Methyljodid versetzt und 2 Tage bei Raumtemperatur unter Lichtschutz stehengelassen. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert, das Thioimidester-hydroiodid (8.5 g) in 50 ml Methanol gelöst, 1.9 g Ammoniumacetat zugefügt und der Ansatz 4 Std. bei 60°C erwärmt. Das nach Abdestillieren des

- 10 -

Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wurde über LH20 (Methanol) gereinigt. Das auf diese Weise erhaltene Amidin-hydroiodid wurde über Ionenaustauscher (Amberlite IRA-420) in das Hydrochlorid übergeführt. Ausbeute: 5.3 g eines amorphen Pulvers (69%).

### Beispiel 2

#### N $\alpha$ -2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl-(D,L)-3-amidinophenylalanyl-nipecotinsäure-benzylamid-hydrochlorid

##### 2.1. N $\alpha$ -2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl-(D,L)-3-cyanphenylalanyl-nipecotinsäure-ethylester

4.57 g N $\alpha$ -2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl-(D,L)-3-cyanphenylalanin (aus (D,L)-3-Cyanphenylalanin-methylester-hydrochlorid und dem entsprechenden Sulfochlorid analog 1.1 und 1.2 dargestellt), 1.5 g HOBt und 2.42 g DCC wurden in 50 ml DMF gelöst, 1 Std. gerührt und danach 2.36 g Nipecotinsäure-ethylester zugefügt. Nach Rühren über Nacht wurde ausgefallenes DCU abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in wenig Methanol gelöst und zur Kristallisation stehengelassen. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 4.46 g (75%).

##### 2.2. N $\alpha$ -2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl-(D,L)-3-cyanphenylalanyl-nipecotinsäure

4.4 g des vorher beschriebenen Ethylesters wurden in einer Mischung aus 35 ml Essigsäure und 25 ml 1 N HCl 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wurde zum Erkalten stehengelassen, wobei sich ein wachsartiges Produkt abschied. Nach Abgiessen des Lösungsmittels wurden 200 ml Wasser zugesetzt, längere Zeit kräftig gerührt und die

erhaltene feste Substanz abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 3.84 g (92%).

2.3. N $\alpha$ -2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl-(D,L)-3-cyan-phenylalanyl-nipecotinsäure-benzylamid

2.28 g der vorher beschriebenen Verbindung, 0.6 g HOBt und 0.97 g DCC wurden in 20 ml DMF gelöst, 1 Std. gerührt, anschliessend 0.6 g Benzylamin zugefügt und weiter über Nacht gerührt. Nach Abfiltrieren des ausgefallenen DCU wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Methanol gelöst und die Lösung in 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-lösung/Eis gegossen. Nach 1 Std. wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 2.48 g (94%).

2.4. N $\alpha$ -2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl-(D,L)-3-amidino-phenylalanyl-nipecotinsäure-benzylamid-hydrochlorid

2.4 g der Verbindung 2.3 wurden in 30 ml Pyridin gelöst, 30 Tropfen TEA zugefügt, in die Lösung 10 Min. Schwefelwasserstoff eingeleitet und der Ansatz 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschliessend wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit 1 N HCl ausgeschüttelt. Nach Waschen der organischen Phase mit gesättigter Kochsalzlösung und Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert. 2.38 g des auf diese Weise erhaltenen Thioamids wurden in 100 ml Aceton gelöst, die Lösung mit 6.5 g Methyliodid versetzt und 20 Std. bei Raumtemperatur unter Lichtschutz stehengelassen. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert, das Thioimido-ester-hydroiodid in 50 ml Methanol gelöst, 0.5 g Ammoniumacetat zugegeben und der Ansatz 4 Std. bei 60°C im Wasserbad erwärmt. Das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt konnte über KG 60 gereinigt werden. Die Elution erfolgte zunächst mit Chloroform, danach mit Chlo-

- 12 -

roform/Methanol 9:1. Das so gereinigte Amidin-hydroiodid wurde über Ionenaustauscher (Amberlite IRA-420) in das Hydrochlorid übergeführt. Ausbeute: 1.45 g eines amorphen Pulvers (56%).

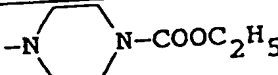
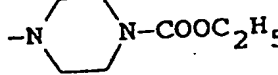
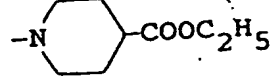
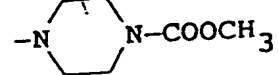
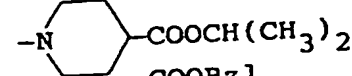
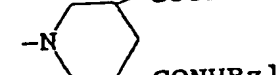
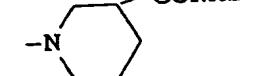
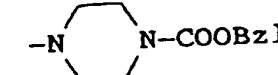
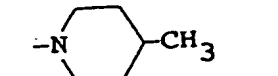

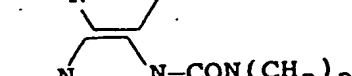
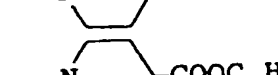
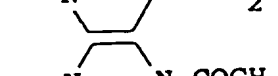
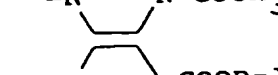
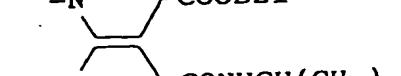
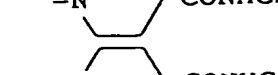
Die Charakterisierung der Verbindungen erfolgte massenspektrometrisch, eine Reinheitsprüfung erfolgte mittels DC und HPLC.

- 13 -

Abkürzungen

NMM	N-Methylmorpholin
KG 60	Kieselgel 60
THF	Tetrahydrofuran
HOBT	1-Hydroxy-benzotriazol
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCU	Dicyclohexylurea
LH 20	Sephadex LH 20
DC	Dünnschichtchromatographie
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie

Hemmung von Urokinase durch ausgewählte Verbindungen

Konfiguration	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	Ki, µmol/l
L		TIPP	0	0.49
D,L		TIPP	0	0.54
D,L		TIPP	0	0.72
D,L		TIPP	0	0.77
D,L		TIPP	0	0.79
D,L		TIPP	0	1.2
D,L		TIPP	0	1.5
D,L		TIPP	0	1.9
D,L		TIPP	0	2.2
D,L		TIPP	0	2.3
D,L		TIPP	0	2.7
L		2NAPH	0	3.3
D,L		TIPP	0	3.5
L		2NAPH	0	3.9
D,L		TIPP	0	4.2
D,L		TIPP	0	4.4



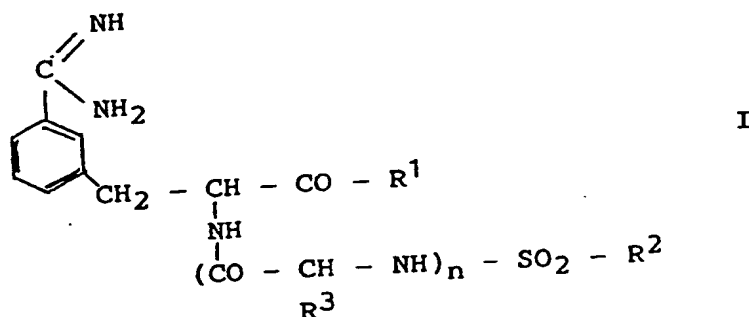
Abkürzungen: TIPP = 2,4,6-Triisopropylphenyl, 2NAPH =  
2-Naphthyl, Bzl = Benzyl

Bestimmung der Hemmwirkung

Zur Bestimmung der Inhibitoraktivität wurden 200  $\mu$ l Tris-Puffer (0,05 mol/l, den Inhibitor enthaltend, 0,154 mol/l NaCl, 5% Ethanol, pH 8,0), 25  $\mu$ l Substrat (Pefachrome mol/l Bz-BAla-Gly-Arg-pNA in H<sub>2</sub>O; Pentapharm Ltd., Basel, UK oder Bz-BAla-Gly-Arg-pNA in H<sub>2</sub>O; Pentapharm Ltd., Basel, Schweiz) und 50  $\mu$ l sc-Urokinase (Ribosepharm GmbH, Haan, Deutschland) bei 25°C inkubiert. Nach 3 min wurde die Reaktion durch Zugabe von 25  $\mu$ l Essigsäure (50%) unterbrochen und die Absorption bei 405 nm mittels Microplate Reader (MR 5000, Dynatech, Denkendorf, Deutschland) bestimmt. Die K<sub>i</sub>-Werte wurden nach Dixon durch lineare Regression mittels eines Computerprogramms ermittelt. Die K<sub>i</sub>-Werte sind das Mittel aus mindestens 3 Bestimmungen, die Standardabweichung lag unter 25%.

PATENTANSPRÜCHE

1. Neue Urokinase-Inhibitoren der allgemeinen Formel I,



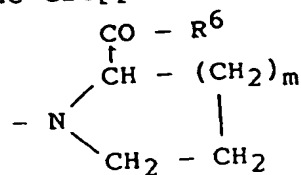
die als Racemate sowie als L- bzw. D-konfigurierte Verbindungen vorliegen und in denen

$\text{R}^1$  (a) OH, O-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , O-Cycloalkyl,  $\text{C}_5$ - $\text{C}_8$ , O-Aralkyl, Benzyl oder Phenylethyl, ist,

(b) eine Gruppe der Formel  $-\text{N} \begin{array}{l} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{array}$  darstellt, in welcher

$\text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^4 = \text{H}$  und  $\text{R}^5 =$  verzweigt oder unverzweigt Alkyl  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , (un)substituiert Aralkyl, Benzyl oder Phenylethyl, sowie Cycloalkylalkyl  $\text{C}_5$ - $\text{C}_8$ ,  $\text{R}^4 = \text{R}^5$  gleich oder ungleich und unverzweigt oder verzweigt Alkyl  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  sowie  $\text{R}^4 = \text{H}$  und  $\text{R}^5 = -\text{NH}_2$  oder substituiert  $-\text{NH}_2$ , insbesondere Aryl oder Heteroaryl ist,

(c) eine Gruppe der Formel

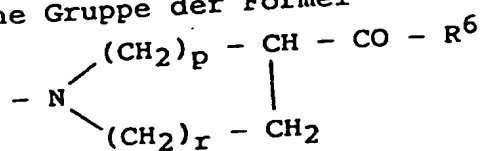


darstellt, in welcher m die Zahl 1 oder 2 bezeichnet, und in welcher eine der Methylengruppen gegebenen-

- 17 -

falls mit einem Hydroxyl-, Carboxyl-, niederen Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, oder Aralkylrest, Benzyl oder Phenylethyl, substituiert ist, wobei die Gruppe (c) racemisch oder D- bzw. L-konfiguriert ist, und R<sup>6</sup> die Bedeutung von R<sup>1</sup> in Ziffer (a), (b) und (f) aufweist,

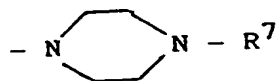
(d) eine Gruppe der Formel



darstellt, in welcher p = r = 1, p = 1 und r = 2 oder p = 2 und r = 1 sind und in welcher eine der Methylengruppen gegebenenfalls mit einem Hydroxyl-, Carboxyl-, niederen Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, oder Aralkylrest, Benzyl oder Phenylethyl, substituiert ist, und R<sup>6</sup> die Bedeutung von R<sup>1</sup> in Ziffer (a), (b) und (f) aufweist,

(e) eine Piperidylgruppe darstellt, die gegebenenfalls in einer der Stellungen 2, 3 und 4 mit einem niederen Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, oder Hydroxylrest substituiert ist, wobei gegebenenfalls an die heterocycloaliphatischen Ringe der Formeln (c), (d), (e) ein weiterer aromatischer oder cycloaliphatischer Ring, vorzugsweise Phenyl oder Cyclohexyl, in 2,3- oder 3,4-Stellung, bezogen auf das Heteroatom, ankondensiert ist,

(f) eine Gruppe der Formel



darstellt, in welcher R<sup>7</sup> einen Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, oder (un)substituierten Arylrest, wie z.B. Phenyl, p-Halogenphenyl, Naphthyl, bedeutet, ein Alkoxy-, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt

$C_1-C_6$ , (un)substituiert Phenoxy- bzw. Benzyloxy-carbonylrest ist,

- (g) einen Acylrest der Formel  $-COX$  darstellt, wobei  $X =$  H, unverzweigt oder verzweigt, ggf. substituiert Alkyl, vorzugsweise niedrig Alkyl,  $C_1-C_6$ , insbesondere Methyl, (un)substituiert Aryl oder Heteroaryl, wie z.B. Phenyl, p-Halogenphenyl, Thienyl oder (un)substituiert Cycloalkyl, vorzugsweise  $C_3-C_{10}$ , bedeutet,
- (h) einen Aralkylrest, Benzyl oder Phenylethyl, darstellt, in dem der aromatische Rest mit beispielsweise einem Halogenatom, einer Alkyl-,  $C_1-C_6$ , Alkoxy-,  $C_1-C_3$ , Hydroxy- oder Nitrogruppe substituiert ist,
- (i) einen Carbonsäureamidrest der Formel  $-CONR'R''$ , Thiocarbonsäureamidrest  $-CSNR'R''$  oder einen Essigsäureamidrest  $-CH_2-CONR'R''$  darstellt, wobei  $R' = R'' =$  H;  $R' = R''$  gleich oder ungleich Alkyl,  $C_1-C_4$ ;  $R' = H$ ,  $R'' =$  Alkyl,  $C_1-C_4$ ;  $R' = H$ ,  $R'' =$  Aryl, Phenyl, ist oder  $R'$  und  $R''$  mit dem Stickstoffatom einen heterocycloaliphatischen Ring mit 5-7 Ringgliedern, der ein weiteres Heteroatom N, O, S tragen kann, bildet,
- (j) einen  $SO_2-Y$ -Rest darstellt, in dem Y (un)substituiert Alkyl, vorzugsweise Methyl, Trifluormethyl, Trichlormethyl, (un)substituiert Aryl oder Heteroaryl, wie z.B. Phenyl, 4-Methyl-phenyl, 2,4,6-Trimethyl- bzw. -Triisopropyl-phenyl, 4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl, 2,2-Dimethyl-6-methoxy- bzw. 2,2,5,7,8-Pentamethyl-chromanyl, Anthrachinonyl, Naphthyl oder Chinolyl bzw. O-Aryl, vorzugsweise Phenyl, oder  $-NR'R''$ , wobei  $R'$  und  $R'' = H$  gleich oder

- 19 -

ungleich niedrig Alkyl  $C_1-C_3$  ist, bedeutet,

(k) einen cycloaliphatischen Ring mit 5 bis 8 C-Atomen darstellt, der ggf. mit einer Hydroxyl- oder Oxo-Gruppe substituiert ist,

(l) einen (un)substituierten Heteroarylrest, wie z.B. Pyridyl oder Pyrimidyl, bzw. einen heterocycloaliphatischen Rest, beispielsweise N-Methylpiperidyl darstellt,

(m) einen funktionalisierten Alkylrest der Formel  $-(CH_2)_n-X$  darstellt, wobei die Alkylkette unverzweigt oder verzweigt ist,  $n = 1$  bis 8 bedeutet und der funktionelle Rest X

eine Hydroxylgruppe darstellt, deren H-Atom gegebenenfalls durch eine Alkyl-,  $C_1-C_4$ , Aralkyl-, Benzyl oder Phenylethyl, Aryl-, Phenyl, Hydroxyalkyl-,  $C_1-C_4$ , oder Acylgruppe, CO-Alk,  $C_1-C_6$ , substituiert ist, ein Halogenatom bedeutet, eine tertiäre Aminogruppe der Formel  $-N(Alk)_2$  darstellt, wobei die Alkylgruppen 1 bis 3 C-Atome sowie die gleiche Bedeutung besitzen und das Stickstoffatom gegebenenfalls ausserdem einem heterocycloaliphatischen Ring mit 5-7 Ringgliedern, der ein weiteres Heteroatom N, O, S tragen kann, angehört,

$R^2$  verzweigt oder unverzweigt Alkyl ( $C_1-C_{16}$ ) ist, oder einen (un)substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, wie beispielsweise Phenyl, 4-Methyl-phenyl, 2,4,6-Trimethyl- bzw. 2,4,6-Triisopropyl-phenyl, 4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl, 2,2-Dimethyl-6-methoxy- bzw. 2,2,5,7,8-Pentamethyl-chromanyl, Anthrachinonyl, 1- bzw. 2-Naphthyl, 5-(Dimethylamino)-naphthyl, Chinolyl- bzw. Isochinolyl, oder einen Campherrest darstellt,

- 20 -

$R^3$  = H oder verzweigt bzw. unverzweigt Alkyl ( $C_1-C_4$ ) ist, n  
= 0 oder 1 bedeutet,

wobei die Verbindungen in Form ihrer freien Basen als auch als Salze mit Mineralsäuren, bevorzugt als Hydrochloride, oder als Salze mit geeigneten organischen Säuren vorliegen.

2. Urokinaseinhibitoren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^1$  eine Gruppe der Formeln (b), (d) und (f) ist,  $R^2$  einen 2,4,6-Triisopropylphenyl-Rest darstellt, und n = 0 ist.

3. Verwendung der Urokinaseinhibitoren nach einem der Patentansprüche 1 oder 2 zur Herstellung von oral, subkutan oder intravenös verabreichbaren Arzneimitteln zur Tumorbekämpfung.

4. Oral, subkutan oder intravenös verabreichbares Arzneimittel zur Tumorbekämpfung, gekennzeichnet durch eine wirksame Menge mindestens eines Inhibitors nach einem der Patentansprüche 1 oder 2 und gegebenenfalls mindestens eines geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffs.

5. Arzneimittel nach Patentanspruch 4 in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Pellets, Suppositorien, Lösungen oder transdermalen Systemen, wie Pflaster.

6. Verwendung der Urokinaseinhibitoren nach einem der Patentansprüche 1 oder 2 in der Diagnostik.

7. Verfahren zur Urokinasehemmung bei Lebewesen, insbesondere beim Menschen, durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens eines Inhibitors nach einem der Patentansprüche 1 oder 2 bzw. eines Arzneimittels nach einem der Patentansprüche 4 oder 5.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/CH 98/00402

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07C311/19 C07D295/20 C07D211/60 C07D211/62 C07D211/16  
C07D409/12 C07D295/18 A61K31/445 A61K31/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category \* Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages

Relevant to claim No.

X

J. STÜRZEBECKER, ET AL.: "Synthesis and Structure-Activity Relationships of Potent Thrombin Inhibitors: Piperazides of Amidinophenylalanine"  
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,  
vol. 19, no. 40, 12 September 1997, pages  
3091-3099, XP002077904  
Washington, DC, US  
see tables 1,4

1,3-5

---  
-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 May 1999

Date of mailing of the international search report

10/06/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. J. Application No  
PCT/CH 98/00402

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		Relevant to claim No.
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	
X	F. MARKWARDT, ET AL.: "N-alpha-aryl-sulphonyl-omega-(4-amidinophenyl)-alpha-aminoalkylcarboxylic acid amides - novel selective inhibitors of thrombin" THROMBOSIS RESEARCH, vol. 17, no. 3-4, 1980, pages 425-431, XP002103556 Tarrytown, US cited in the application see tables I, IV	1,3-5
X	J. STÜRZENBECHER, ET AL.: "Inhibition of human mast cell tryptase by benzamidine derivatives" BIOLOGICAL CHEMISTRY HOPPE-SEYLER, vol. 373, no. 10, October 1997, pages 1025-1030, XP002103558 Berlin, DE see table 3	1,3-5
X	G. WAGNER, ET AL.: "Synthese antiproteolytisch wirksamer N-alpha-arylsulfonylierter Amidinophenylglycinamide" DIE PHARMAZIE, vol. 36, no. 7, July 1981, pages 467-470, XP002103565 Berlin, DE see compounds 76,79	1,3-5
X	J. STÜRZENBECHER, ET AL.: "Synthetische Inhibitoren der Serinproteasen" DIE PHARMAZIE, vol. 36, no. 7, July 1981, pages 501-502, XP002103566 Berlin, DE see table 2	1,3-5



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CH 98/00402

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Observation: Although Claim No. 7 relates to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet Additional Matter PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐  
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CH 98/00402

The search has revealed a large number of relevant documents, particularly with regard to novelty, such that it possible to draft a thorough international search report. The cited documents are regarded as a representative selection from the documents which were found, in particular, while taking into account their significance with regard to the subject matter of the present application which is illustrated by the examples.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 98/00402

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07C311/19 C07D295/20 C07D211/60 C07D211/62 C07D211/16  
C07D409/12 C07D295/18 A61K31/445 A61K31/50

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07C C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	J. STÜRZEBECKER, ET AL.: "Synthesis and Structure-Activity Relationships of Potent Thrombin Inhibitors: Piperazides of Amidinophenylalanine" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 19, Nr. 40, 12. September 1997, Seiten 3091-3099, XP002077904 Washington, DC, US siehe Tabellen 1,4 --- -/-	1,3-5

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☐ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Mai 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10/06/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

English, R

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 98/00402

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		Betr. Anspruch Nr.
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	
X	F. MARKWARDT, ET AL.: "N-alpha-aryl-sulphonyl-omega-(4-amidinophenyl)-alpha-aminoalkylcarboxylic acid amides - novel selective inhibitors of thrombin" THROMBOSIS RESEARCH, Bd. 17, Nr. 3-4, 1980, Seiten 425-431, XP002103556 Tarrytown, US in der Anmeldung erwähnt siehe Tabellen I, IV	1,3-5
X	J. STÜRZENBECHER, ET AL.: "Inhibition of human mast cell tryptase by benzamide derivatives" BIOLOGICAL CHEMISTRY HOPPE-SEYLER, Bd. 373, Nr. 10, Oktober 1997, Seiten 1025-1030, XP002103558 Berlin, DE siehe Tabelle 3	1,3-5
X	G. WAGNER, ET AL.: "Synthese antiproteolytisch wirksamer N-alpha-arylsulfonylierter Amidinophenylglycinamide" DIE PHARMAZIE, Bd. 36, Nr. 7, Juli 1981, Seiten 467-470, XP002103565 Berlin, DE siehe Verbindungen 76-79	1,3-5
X	J. STÜRZENBECHER, ET AL.: "Synthetische Inhibitoren der Serinproteasen" DIE PHARMAZIE, Bd. 36, Nr. 7, Juli 1981, Seiten 501-502, XP002103566 Berlin, DE siehe Tabelle 2	1,3-5

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 98/00402

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 7  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Bemerkung: Obwohl der Anspruch 7  
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen  
Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich  
auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr. —  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,  
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. —  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

PCT/ISA/ 210

## WEITERE ANGABEN

Die Recherche hat eine so große Anzahl besonders relevanter Dokumente, speziell im Hinblick auf die Neuheit, offenbart, daß die Erstellung eines vollständigen Internationalen Recherchenberichtes nicht möglich ist. Die zitierten Dokumente sind als repräsentative Auswahl aus den gefundenen Dokumenten anzusehen, insbesondere unter Berücksichtigung ihrer Bedeutung im Hinblick auf den durch die Beispiele veranschaulichten Gegenstand vorliegender Anmeldung.